

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 12 q, 24

Offenlegungsschrift 2 326 227

Aktenzeichen: P 23 26 227.3

Anmeldetag: 23. Mai 1973

Offenlegungstag: 14. Februar 1974

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 25. 5. 1972 6. 6. 1972 17. 6. 1972 9. 2. 1973 13. 2. 1973

Land: Großbritannien

Aktenzeichen: 24657-72 26238-72 28480-72 6593-73 6900-73

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Chromonverbindungen

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Fisons Ltd., London

Vertreter gem. § 16 PatG: Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;
Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

Als Erfinder benannt: Wall, Edward Neil, Chesterfield, Derbyshire;
Williams, Peter, Tremlow, Holmes Chapel, Cheshire (Großbritannien)

Dipl.-Ing. P. WIRTH · Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK

Dipl.-Ing. G. DANNENBERG · Dr. P. WEINHOLD · Dr. D. GÜDEL

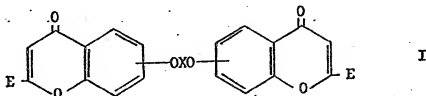
TELEFON (0611) 281134
2870146 FRANKFURT AM MAIN
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 30

SK/HK

FISONS LIMITED

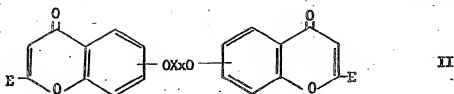
Fison House
9 Grosvenor Street
London, EnglandVerfahren zur Herstellung von Chromonverbindungen

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin X für eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Kohlenwasserstoffkette steht und

E eine Tetrazol- oder Carbonsäuregruppe oder deren Ester bedeutet, oder ein pharmakologisch nicht giftiges Salz derselben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Gruppe Rx oder Y aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) entfernt



worin Xx für eine durch die Gruppe -ORx oder Y substituierte Kohlenwasserstoffkette steht, organische
-ORx eine Äther-, Ester- oder/Carbonatgruppe bedeutet und
Y für eine zu einer OH-Gruppe hydrolysierbare Gruppe steht,
und gegebenenfalls die Verbindung der Formel (I) in deren
pharmakologisch nicht giftigen Salze überführt.

Wenn -ORx für eine Äthergruppe steht, kann Rx eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe bedeuten, die vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. eine Methyl- oder t-Butylgruppe. Der Rest Rx kann auch für eine Phenylmethylgruppe stehen, z.B. eine Benzyl- oder Triphenylmethylgruppe, in der die Phenylgruppe z.B. durch eine Nitrogruppe substituiert sein kann. Der Rest -ORx kann auch Teil eines gemischten Acetals sein, z. B. kann -ORx einen Tetrahydropyranyläther bedeuten. Als weitere Möglichkeit kann der Rest Rx für eine Alkylsilylgruppe stehen, die vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. eine Trialkylsilylgruppe, wie eine Trimethylsilyl- oder Triäthylsilylgruppe.

Die -ORx-Gruppen können durch die Behandlung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Säure in einem Lösungsmittel, das unter den Verfahrensbedingungen inert ist, entfernt werden. Wenn Rx eine Methyl- oder geradkettige Alkylgruppe bedeutet, kann der Äther mit einer Säure, z.B. Bromwasserstoff, in z.B. Wasser, Eisessig oder Trifluoressigsäure, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels, behandelt werden. Wenn Rx für eine verzweigt-kettige Alkylgruppe steht, wie z.B. eine t-Butylgruppe, kann der Äther mit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoff, in z.B. Methanol, üblicherweise bei Zimmertemperatur behandelt werden. Wenn Rx eine Phenylalkyl- oder substituierte Phenylalkylgruppe bedeutet, kann der Äther mit

einer Säure, z.B. Bromwasserstoff, in z.B. Wasser, Eisessig oder Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von 0°C bis zum Kp. des Lösungsmittels behandelt werden. Wenn Rx eine Alkylsilylgruppe bedeutet, kann er durch Hydrolyse bei neutralen, sauren oder basischen Bedingungen in einem protischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol oder Wasser, bei Temperaturen von 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels entfernt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Hydrogenolyse des Äthers, z.B. in der Gegenwart eines Palladium/Kohlenstoffkatalysators in z.B. Äthanol oder Eisessig, bei einer Temperatur von 0°C bis 60°C . Ist Rx Teil eines gemischten Acetals, kann der Äther mit einer Säure, z.B. 20%-iger Schwefelsäure, üblicherweise bei Zimmertemperatur behandelt werden.

Der Rest $-\text{OR}_x$ kann auch für eine Estergruppe stehen, z.B. der Formel $-\text{OCOR}_y$, worin R_y Wasserstoff, eine Alkylgruppe, vorzugsweise mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sein kann, wie z.B. eine Trifluormethylgruppe, oder eine Phenylgruppe bedeutet. Die Entfernung der Estergruppe kann unter sauren, oder vorzugsweise basischen Bedingungen erfolgen, wobei man z.B. Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid in Wasser oder Äthanol verwenden kann und bei Temperaturen von 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels arbeitet.

Die Gruppe $-\text{OR}_x$ kann auch für eine gemischte Carbonatgruppe stehen, wie z.B. die Gruppe $-\text{OCOOR}_a$, worin R_a eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, vorzugsweise mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie z.B. eine Methyl- oder t-Butylgruppe, bedeutet. Der Rest R_a kann auch für eine Phenylmethylgruppe, wie z.B. eine Benzyl- oder Triphenylmethylgruppe, in welcher die Phenylgruppe gegebenenfalls z.B. durch eine Nitrogruppe substituiert sein kann, stehen. Die gemischten Carbonatgruppen können durch Behandlung einer Lösung der gemischten Carbonate in einem Lösungsmittel, das bei den Reaktionsbedingungen inert ist, mittels einer Base oder, wo es angezeigt scheint, einer Säure entfernt

werden; die Entfernung dieser Gruppen kann auch durch Hydrogenolyse bei Zimmertemperatur oder erhöhten Temperaturen erfolgen. So kann man, wenn Ra für eine Alkylgruppe steht, das Carbonat mit einer Base, z.B. Natriumhydroxid, in z.B. Wasser oder Äthanol, bei Temperaturen von 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels behandeln. Wenn Ra eine Phenylmethyl- oder substituierte Phenylmethylgruppe bedeutet, kann das Carbonat mit einer Säure z.B. Bromwasserstoff in z.B. Wasser, Eisessig oder Trifluoressigsäure bei einer Temperatur von 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels behandelt werden. Eine andere Möglichkeit ist, das Carbonat einer Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladium/Kohlenstoff-Katalysators in z.B. Äthanol oder Eisessig bei Temperaturen von 0°C bis 60°C zu unterwerfen.

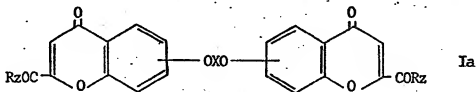
Y kann für ein Halogenatom, z.B. ein Chloratom, eine Diazogruppe oder eine Sulfonatgruppe, z.B. eine Methansulfonat- oder p-Toluolsulfonatgruppe, stehen. Weiterhin kann Y die Gruppe $-\text{BR}_2$ bedeuten, worin R für Wasserstoff, eine Alkylgruppe, z.B. eine 3-Methyl-2-butylgruppe, oder eine andere Gruppe der Formel (II), worin der Rest Y durch eine Bor-Kohlenstoff-Bindung ersetzt ist, steht, bedeuten.

Die Hydrolyse der Gruppe Y kann unter schwach basischen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natriumhydroxid, in einem Lösungsmittel, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, z.B. Wasser oder Äthanol, erfolgen. Wenn Y für eine Diazogruppe steht, kann die Hydrolyse unter Verwendung von Wasser durchgeführt werden. Die Reaktion kann auch bei einer Temperatur von etwa 0°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Steht der Rest Y für die Gruppe $-\text{BR}_2$ kann die Hydrolyse unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumhydroxid in einem Lösungsmittel, das sich unter den Reaktionsbedingungen inert verhält, wie z.B. Wasser oder Diglyme oder deren Mischungen, erfolgen. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0°C bis 30°C durchgeführt.

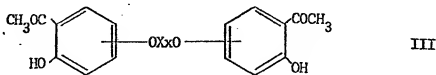
Einige der Verbindungen der Formel (II) sind bekannt, der Rest kann von Verbindungen der Formel (I) oder anderen bekannten Verbindungen ausgehend nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) ist, diese aus Verbindungen, die aus der britischen Patentschrift 1 144 906 oder der belgischen Patentschrift 771 818 bekannt sind, nach an sich bekannten Verfahren herzustellen.

In einigen Fällen werden die Verbindungen der Formel (II) ohne Isolierung oder Reinigung direkt in die Verbindungen der Formel (I) überführt, wodurch eine vereinfachte Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) geschaffen wird.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



worin X die obige Bedeutung hat und
 Rz für eine OH-Gruppe oder eine Gruppe, die zu einer OH-Gruppe hydrolysierbar ist,
 steht
 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin Xx die obige Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel (IV)

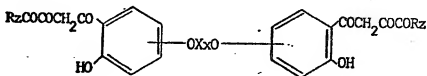


(IV)

in welcher Rz die obige Bedeutung hat und
Rb für eine mit dem Wasserstoff der $-\text{COCH}_2$ -Gruppen in den Verbindungen der Formel (III) reaktionsfähige Gruppe, wie z.B. eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Phenylsulfonylaminogruppe, steht,
umsetzt,
und das erhaltene Reaktionsprodukt mit einer Säure behandelt.

Die erste Stufe der Reaktion wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natriumäthoxid, in einem Lösungsmittel, das unter den Reaktionsbedingungen inert ist, wie z.B. Benzol, bei einer Temperatur von etwa 20°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Es wird angenommen, daß sich ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (V)

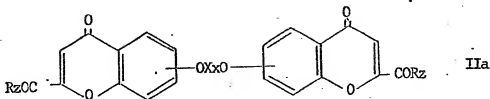


V

in welcher Rz und Xx die obige Bedeutung haben,
am Ende der ersten Reaktionsstufe bildet.

Die zweite Reaktionsstufe kann mit Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure mit oder ohne weiteres Lösungsmittel, wie z.B. Dioxan, Essigsäure, Äthylacetat oder Chloroform, bei einer Temperatur von etwa 20°C bis zum Kp. des verwendeten Lösungsmittelsystems durchgeführt werden.

Man nimmt an, daß sich in der zweiten Reaktionsstufe ein Zwischenprodukt der Formel (IIa)



in welcher Xx und Rz die obige Bedeutung besitzen, jedoch die Gruppe Xx unter den Bedingungen der zweiten Reaktionsstufe in die Gruppe X überführt werden kann, bildet.

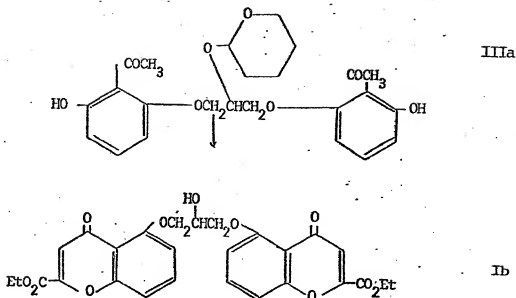
Rz steht vorzugsweise für eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe.

X bedeutet vorzugsweise eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6, Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise soll die -OXO-Gruppe die Chromonkerne in den 5,5'-Stellungen verbinden.

Die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmakologisch nicht giftigen Salze sind sehr nützlich, da sie Freigabe und/oder Wirkung von pharmakologischen Vermittlern, (Mediatoren), die bei der in vivo Kombination gewisser Arten von Antikörpern und Antigenen auftreten, hemmen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher sehr gut zur Behandlung von Asthmaarten, z.B. allergischem Asthma, geeignet.

Im allgemeinen sind die Verbindungen der Formel (II) in organischen Lösungsmitteln ^{ziemlich} besser löslich als die Verbindungen der Formel (I), die darin unlöslich sind. Die Verbindungen der Formel (II) können daher leicht gehandhabt und gereinigt werden und ergeben so leichter die Verbindungen der Formel (I) in ihrer reinen Form.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Eine Lösung von 4,5g der Verbindung(IIIa) und 3,7g Diäthyloxalat in absolutem Benzol wurde während 20 Minuten tropfenweise unter Rühren einer Suspension von Natriumäthoxid (das aus 1,2g metallischem Natrium und Äthanol hergestellt worden war) in absolutem Benzol bei Zimmertemperatur zugegeben. Die Mischung wurde etwa 2 Stunden lang bei 90°C zum Rückfluß erhitzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und dann wurden 10g Salzsäure tropfenweise zugefügt. Die Mischung wurde 1 1/2 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt und dann wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat und Wasser extrahiert. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, und die Äthylacetatphase wurde gut mit Wasser gewaschen und getrocknet; danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und man erhielt Kristalle. Der Niederschlag und die Kristalle, die gemäß Dünnschichtchromatographie identisch waren, wurden in einer Mischung aus Äthylacetat und einer geringen Menge Chloroform umkristallisiert und man erhielt 3,5g der Verbindung (Ib) in Form von gelben Kristallen; Fp = 179 bis 181°C. Es wurde mit Hilfe von IR- und NMR-Spektroskopie festgestellt, daß es sich bei den Kristallen um die Verbindung (Ib) handelte.

Beispiel 2

5,5'-($\sqrt{2}$ -Hydroxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonsäure)

Eine Lösung aus 0,10 g 5,5'-($\sqrt{2}$ -Formyloxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure) in 10ccm 5%-iger wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde auf dem Dampfbad etwa zwei Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde dann abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der erhaltene Niederschlag filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,02 g 5,5'-($\sqrt{2}$ -Hydroxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure), als gelben Feststoff; Fp = 217°C (Zersetzung).

Beispiel 3

5,5'-($\sqrt{2}$ -Hydroxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(5- $\sqrt{4}$ -oxo-4H-1-benzopyran-2-yl $\sqrt{7}$ -tetrazol)

Eine Lösung aus 0,10 g 5,5'-($\sqrt{2}$ -Formyloxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(5- $\sqrt{4}$ -oxo-4H-1-benzopyran-2-yl $\sqrt{7}$ -tetrazol in 10 ccm einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde 2 Stunden lang am Dampfbad erhitzt. Die Lösung wurde dann abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,02 g 5,5'-($\sqrt{2}$ -Hydroxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-tetrazol als gelben Feststoff; Fp = 300°C (Zers.)

Beispiel 4

Diäthyl-5,5'-($\sqrt{2}$ -hydroxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat)

Eine Suspension aus 120 mg Diäthyl-5,5'-($\sqrt{2}$ -tetrahydropyranyl-2-yloxytrimethylen $\sqrt{7}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat) in 3 ccm Äthanol, 2ccm Wasser und 1 Tropfen konz. Salzsäure wurde 15 Min. lang gerührt. Die Mischung wurde dann mit

Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung wurde getrocknet und abgedampft und man erhielt die im Titel genannte Verbindung in einer Ausbeute von 53 mg als weiten Feststoff; $F_p = 180-182^\circ\text{C}$.

Beispiel 5

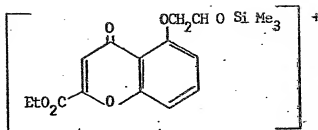
5,5'-(β -Hydroxytrimethylen γ -dioxo)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure)

- 1) 100 mg Diäthyl-5,5'-(β -trimethylen γ -dioxo)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat, 0,2 ccm Trimethylchlorsilan, 0,4 ccm Hexamethyldisilazan und 5 ccm Pyridin wurden bei Zimmertemperatur 4 Stunden lang gerührt. Überschüssige Reaktionsteilnehmer und Lösungsmittel wurden dann in vacuo entfernt. Dann wurde Chloroform, das vorher durch eine Tonerdekolonnie geführt worden war, dem Rückstand zugefügt und dann in vacuo entfernt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt bis das gesamte Pyridin⁺ entfernt war. Schließlich wurde Chloroform dem Rückstand zugefügt und die erhaltene Mischung wurde zentrifugiert, um so feine Ammoniumchloridteilchen zu entfernen. Die erhaltene klare Lösung wurde unter Vakuum abgedampft und man erhielt 110 mg 5,5'-(β -Trimethylsilyloxytrimethylen γ -dioxo)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat) als glasiges Öl.

⁺aus dem Rückstand

Das NMR-Spektrum (Lösungsmittel: Deuteriochloroform) zeigt ein scharfes Singlett bei 3,2 τ , das den 3-Protonen des Benzopyran-rings zugeschrieben wird, wobei die Protonen der Trimethylsilylgruppe als "lock signal" verwendet wurden.

Das Massenspektrum zeigt kein molekulares Ion, aber das Hauptmaximum ("base peak") bei m/e 349 zeigt die Anwesenheit der Trimethylsilylgruppe im folgenden Ionenfragment.



2. Eine Suspension von 100 mg Diäthyl-5,5'-(2-trimethylsilyloxytrimethylen-dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat) in 10 ccm Äthanol wurde 10 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. 0,38 ccm 1N wässrige Natriumhydroxidlösung, die auf 2 ccm verdünnt worden war, wurde während einer Stunde der zum Rückfluß erhitzten Suspension tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; man erhielt 60 mg aer im Titel genannten Verbindung als weißen Feststoff; Fp = 218°C (Zers.)

Beispiel 6

Diäthyl-5,5'-(hydroxytrimethylen)-dioxy-bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carboxylat)

- (a) Diäthyl-5,5'-(iodtrimethylen)-dioxy-bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carboxylat).

4,2 g (6,20 Mm) Diäthyl-5,5'-(p-Toluolsulfonyloxytrimethylen)-dioxy-bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carboxylat) wurden in 50 ccm trockenem Aceton gelöst und unter Rückfluß mit 9,3 g (62,0 Mm) Natriumjodid behandelt. Nach Dünnschichtchromatografie war nach 48 Stunden kein Ausgangsmaterial vorhanden.

Das Aceton wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Chloroform/Wasser aufgenommen. Durch Zufügen einer verdünnten Natriumthiosulfatlösung wurde ein grüner flocki-

ger Niederschlag entfernt. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform nochmals extrahiert, und die vereinigten Chloroformphasen wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen erhielt man einen hellbraunen Gum, der durch Chromatographie über Kieselsäuregel gereinigt wurde. Nach Umkristallisieren in Benzol/Petroläther und Methanol erhielt man 1,90 g des Jodids in Form von weißen Kristallen; $F_p = 161-162^\circ\text{C}$.

- (b) Diäthyl-5,5'- $\sqrt{\text{hydroxytrimethylen}}$ -dioxy- $\sqrt{\text{bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carboxylat)}}$

100 mg des Produktes, das nach Stufe a) erhalten worden war, wurden in 12 ccm wässrigem Dioxan (1:1,2 Vol.-Teile) gelöst, dann wurden 80 mg Silberperchlorat zugegeben. Die Lösung wurde 4 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt, danach wurde ein fester Niederschlag abfiltriert. Es wurde über Nacht abkühlen gelassen und der Niederschlag, der sich dabei bildete, wurde abfiltriert, in wässrigem Dioxan umkristallisiert und man erhielt 52 mg Diäthyl-5,5'- $\sqrt{\text{(hydroxytrimethylen)}}$ -dioxy- $\sqrt{\text{bis-(4-oxo-4H-benzopyran-2-carboxylat)}}$; $F_p = 184-187^\circ\text{C}$.

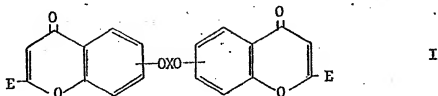
Beispiel 7

Dinatrium-5,5'- $\sqrt{\text{(2-hydroxytrimethylen)}}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat)

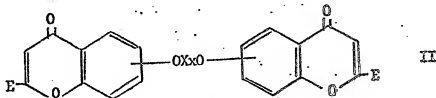
2,16 ccm 1N-Natriumhydroxid in 25 ccm Äthanol wurden tropfenweise einer zum Rückfluß erhitzten Lösung von 0,5 g Diäthyl-5,5'- $\sqrt{\text{(2-isobutyloxy-carboxyloxytrimethylen)}}$ -dioxy)-bis-(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylat) in 25 ccm Äthanol während 90 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann abkühlen gelassen, filtriert, und der erhaltene Feststoff wurde mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,41 g der im Titel genannten Verbindung als weißen Feststoff; $F_p = 266-270^\circ\text{C}$. (Zers.)

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

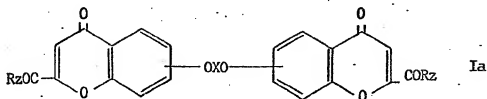


worin X für eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Kohlenwasserstoffkette steht und
E eine Tetrazol-, Carbonsäuregruppe oder deren Ester bedeutet, oder ein pharmakologisch nicht giftiges Salz derselben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gruppe Rx oder Y aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) entfernt

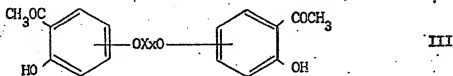


worin Rx für eine durch die Gruppe -ORx oder Y substituierte Kohlenwasserstoffkette steht,
-ORx eine Äther-, Ester- oder organische Carbonatgruppe bedeutet und
Y für eine Gruppe steht, die zu einer OH-Gruppe hydrolysisierbar ist,
und gegebenenfalls die Verbindung der Formel (I) in ein pharmakologisch nicht giftiges Salz derselben überführt.

- 2) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)



worin X die obige Bedeutung hat und
Rz für eine OH-Gruppe oder eine Gruppe, die zu einer OH-Gruppe
hydrolysierbar ist, steht,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemei-
nen Formel (III)

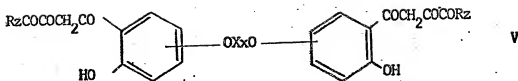


in welcher X die obige Bedeutung hat,
mit einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher Rz die obige Bedeutung hat und
Rb eine Gruppe bedeutet, die mit dem Wasserstoff in den COCH_3 -
gruppen der Formel (III) reaktionsfähig ist,
umsetzt und
dann das Reaktionsprodukt mit einer Säure behandelt.

- 3) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ia)
gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Ver-
bindung der Formel (V)



in welcher Rz und Xx die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,
mit einer Säure umgesetzt.

- 4) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Rx für eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Phenylmethyl- oder eine Alkylsilylgruppe steht, oder daß die Gruppe -ORx Teil eines gemischten Acetals bildet.
- 5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe -ORx eine Tetrahydropyranyläthergruppe bedeutet.
- 6) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe -ORx für eine Estergruppe der Formel OCORy steht, in welcher Ry Wasserstoff, eine Alkyl- oder halogenierte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder eine Phenylgruppe steht.
- 7) Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ORx eine Gruppe OCOORa bedeutet, in welcher Ra für eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl- oder Nitrophenylmethylgruppe steht.
- 8) Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Gruppe Rx durch Behandlung mit einer Säure entfernt.

- 9) Verfahren nach Anspruch 4 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Gruppe Rx durch Hydrogenolyse entfernt.
- 10) Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ester- bzw. Carbonatgruppe durch Behandlung mit einer Base entfernt.
- 11) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y für ein Halogenatom, eine Diazo- oder Sulfonatgruppe oder die Gruppe BR_2 steht, worin R Wasserstoff, Alkyl oder eine andere Gruppe der Formel (II) bedeutet, in welcher die Gruppe Y durch eine Bor-Kohlenstoff-Bindung ersetzt ist.
- 12) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion der Verbindungen der Formeln (III) mit den Verbindungen der Formel (IV) unter basischen Bedingungen durchführt.
- 13) Verfahren nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß X für eine Kohlenwasserstoffkette mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und die $-OXO-$ Gruppe der Chromonkerne in den 5,5'-Stellungen verbunden sind.

Der Patentanwalt


(Dr. T. Schmied-Kowarzik)